Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

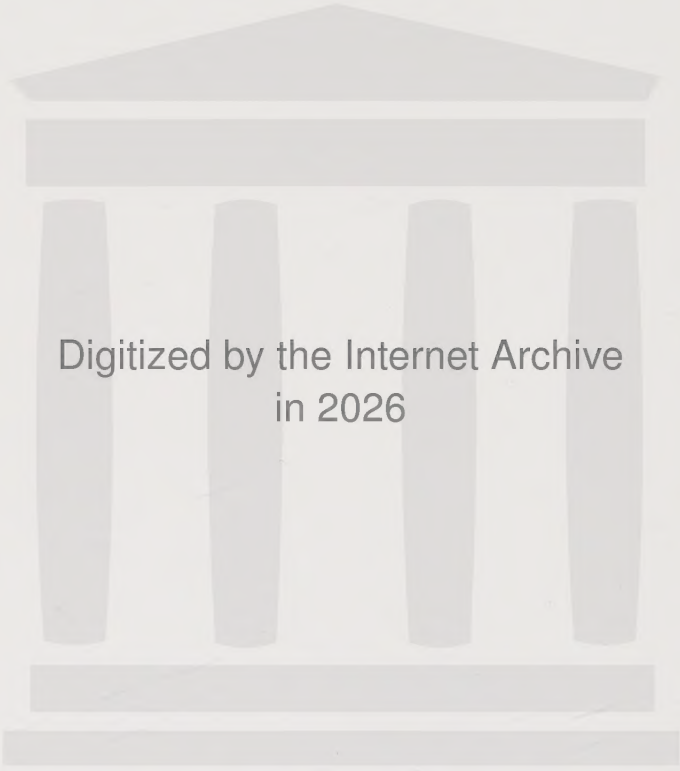
Die klinische Erprobung der Aminosäurenlösung LK 452-TH

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KARL WURSTER
aus Freudenstadt

1987


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0115

Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Die klinische Erprobung der Aminosäurenlösung LK 452-TH

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KARL WURSTER
aus Freudenstadt

1987

Dekan:	Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter:	Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. J. Bohner

---

gedruckt 1987 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

Du bist mein Gott, und ich danke dir;
mein Gott, ich will dich preisen.

Psalm 118, 28

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Zielsetzung	1
1.1.	Postoperative parenterale Proteinzufuhr	1
1.1.1.	Geschichtliche Entwicklung	1
1.1.2.	Pathophysiologische Grundlagen	1
1.1.3.	Entwicklung von Aminosäurengemischen für die postoperative Phase	4
1.1.4.	Experimentelle Verarbeitung von Aminosäurengemischen	4
1.2.	Aminosäurenlösung LK 452-TH	5
2.	Material und Methodik	7
2.1.	Patientengut und Infusionsplan	7
2.2.	Vollblut-Aufarbeitung für Aminosäure-profile	9
2.3.	Gesamtstickstoff	10
2.4.	Gesamteiweiß und Kreatinin	10
2.5.	Cholinesterase und Ornithin-Carbamyl-Transferase	10
2.5.1.	Cholinesterase	10
2.5.2.	Ornithin-Carbamyl-Transferase	11
2.6.	Statistische Auswertung	11
3.	Ergebnisse	12
3.1.	Verträglichkeit und Besonderheiten	12
3.2.	Plasmaaminosäurenspiegel	12
3.2.1.	Verzweigtkettige Aminosäuren	12
3.2.2.	Schwefelhaltige Aminosäuren	16
3.2.3.	Glucoplastische Aminosäuren	18
3.2.4.	Aromatische Aminosäuren	30
3.2.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Plasmaaminosäurenspiegel	32
3.2.6.	Gesamtaminosäurenmenge	33

		Seite
3.3.	Stickstoffbilanz	33
3.4.	Gesamteiweiß	34
3.5.	Harnstoff	35
3.6.	Kreatinin	36
3.7.	Cholinesterase und Ornithin-Carbamyl-Transferase	37
4.	Diskussion	39
4.1.	Präoperative Ausgangslage	40
4.1.1.	Gesamtkonzentration der präoperativ freien Aminosäuren	40
4.1.2.	Präoperative Aktivität der Cholinesterase	41
4.1.3.	Faktoren der präoperativen Ausgangslage	42
4.1.3.1.	Hochkalorische Ernährung	42
4.1.3.2.	Höhe der Aminosäurenzufuhr	43
4.2.	Harnstoffspiegel	43
4.3.	Gesamteiweiß	44
4.4.	Verzweigtkettige Aminosäuren	44
4.5.	Glucoplastische Aminosäuren	45
4.6.	Glycin und Serin	46
4.7.	Unspezifische Stickstoffquellen	47
4.8.	Dicarbonsäuren	47
4.9.	Arginin und Ornithin	48
4.10.	Methionin und Cystin	48
4.11.	Phenylalanin und Tyrosin	49
4.12.	Ornithin-Carbamyl-Transferase	50
4.13.	Cholinesterase	50
4.14.	Konzentrationsveränderungen der Aminosäuren	51
4.15.	Klinische Überprüfung von Aminosäurenlösungen	52
5.	Zusammenfassung	55
	Literaturverzeichnis	57

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1. Die postoperative parenterale Proteinzufuhr

1.1.1. Die geschichtliche Entwicklung

Im Jahre 1924 stellte Bürger (3,13) fest, daß die postoperativen Veränderungen im Eiweißhaushalt von entscheidender Bedeutung für die Prognose jeder Operation sein müssen. Er erkannte in der künstlichen Ernährung einen, von der Behandlung des Grundleidens unabhängigen, entscheidenden Heilfaktor.
Damit mußte die lange Zeit in der Chirurgie vertretene Auffassung (23, 2, 11, 101), daß es unsinnig wäre in der sogenannten katabolen Phase Substrate zuzuführen, da die Nahrungskarenz geradezu eine Entlastung des Organismus darstellen würde, aufgegeben werden.
Weitere Erforschungen des postoperativen Stoffwechselgeschehens, das von Leriche (70) in seiner Gesamtheit als Postaggressionssyndrom bezeichnet wurde, unter anderen durch Selye (96), Cuthbertson (17), Hoff (51) und Moore (74) ergaben folgendes Bild:

1.1.2.

Nach Operationen ergibt sich eine Steigerung des Energiebedarfs. Bei schweren Operationen und Polytraumen liegt diese bei etwa 25 % (43). Der Organismus reagiert darauf, indem er von Trophotropie zu Ergotropie, von Anabolismus zu Katabolismus umstellt (90).

Das heißt, er mobilisiert seine Reserven zur Selbsterhaltung (50), was im Bereich der Muskulatur eine reduzierte Synthese und im Bereich der Leber bei voll erhaltener Syntheseleistung eine forcierte Abbaurate bedeutet (46, 88).
Diese Umstellung erfolgt hormonell (89) durch eine hypothalamisch-hypophysäre Reaktion (3) auf die Aggression, die über eine Sympatikusstimulation Katecholamine und Glukagon freisetzt, und eine hypothalamisch-hypophysäre Stimulation, die durch die Freisetzung von Glukokortikoiden und Wachstumshormon gekennzeichnet ist (3). Es handelt sich hierbei um katabol wirkende Hormone. Diese lösen eine Stoffwechselsituation aus, die durch Glykogenolyse, Gluconeogenese, Lipolyse, Fettsäureoxydation, Ketogenese und Proteinabbau gekennzeichnet ist (6,57,89).
Die Glykogenolyse bzw. Gluconeogenese sind Ursachen der Hyperglykämien.

Zusätzlich werden für die Gluconeogenese Aminosäuren durch Mobilisierung der Eiweißdepots des Körpers herangezogen (6).
Erfolgt zu diesem Zeitpunkt keine Eiweißsubstitution, so ergibt sich eine Fastenperiode, die man als chirurgische Nulldiät bezeichnen könnte. Der tägliche Eiweißbedarf muß nun aus den Körperdepots gedeckt werden.
Die Verfügbarkeit dieser Proteine ist abhängig von ihren Halbwertszeiten, das heißt, die Proteine mit den kürzesten Halbwertszeiten werden zuerst verwertet (8, 92). Dies aber sind die Enzymproteine von Darm und Leber, die, obwohl lebensnotwendig, im Fastenstoffwechsel zuerst metabolisiert werden (73, 78).

Die Folgen sind eine Abnahme der Wundfestigkeit (26), Wundheilungsstörungen (73), verminderte Immunglobulinbildung (16, 27, 38), erhöhte Infektionsbereitschaft (42, 68), die Antikörperbildung ist vermindert (95) und die spätere Verwertung oral zugeführter Nahrung ist beeinträchtigt (9). Die Rekonvaleszenz ist erschwert (53).

Außerdem konnte eine direkte Abhängigkeit von Serum-Eiweiß bzw. Albuminspiegeln und Mortalitätsraten von internistischen Patienten festgestellt werden (105). Demgegenüber konnte festgestellt werden, daß das Ausmaß der Postaggressionskatabolie durch Zufuhr von Nahrungseiweiß deutlich verringert werden kann (71, 78). Das liegt daran, daß der posttraumatische Katabolismus im viszeralen Organbereich nicht auf eine verminderte Proteinsyntheserate sondern auf eine verstärkte Proteinabbaurate zurückzuführen ist (31, 47). Diese ist proportional dem Operationsstreß (35, 92). Obwohl sich zusätzlich die Halbwertszeiten der Enzyme der viszeralen Organe, entsprechend der Schwere des Traumas, verkürzen (71), führt dies deshalb, bei entsprechender Eiweißzufuhr, nicht zu einem Substanzverlust des lebensnotwendigen Enzymeiweißes (14, 57, 80). Im Bereich der Muskulatur läßt sich zu diesem Zeitpunkt eine verminderte Syntheserate bei ebenfalls vermehrtem Eiweißabbau feststellen (31). Die Auswirkungen der Katabolie gehen nun in erster Linie zu Lasten der Muskulatur (17, 73, 78). In dieser Phase tritt eine Normalisierung der Hormonspiegel ein und korrelierend hierzu gehen die Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel zurück.

1.1.3. Die Bestrebungen gehen nun dahin, Aminosäurengemische zu entwickeln, die geeignet sind, den Proteinbestand des Organismus in der postoperativen Phase zu sichern. Hierbei besteht die Schwierigkeit darin, dem Organismus Aminosäuren, entsprechend seinem jeweiligen Bedarf und unter Wahrung ihrer physiologischen Relationen zueinander anzubieten. Dies ist notwendig, da durch stärkere Abweichungen des Aminosäurenmusters Stoffwechselstörungen ausgelöst werden (64).
Die notwendige qualitative Zusammensetzung ergab sich aus Untersuchungen von W.C. Rose (85), der die acht essentiellen, also vom Körper nicht synthetisierbaren Aminosäuren bestimmte. In der Folgezeit wurden diese Ergebnisse ergänzt durch die Bestimmung von vier semiessentiellen Aminosäuren (103), d.h. Aminosäuren, die nur unter bestimmten Stoffwechselbedingungen nicht synthetisiert werden können, und acht sogenannten nichtessentiellen Aminosäuren. Letztere können zwar vom Organismus synthetisiert werden, ihre Bildung erfordert aber zusätzliche Energie. Dies sollte in einer katabolen Stoffwechsellage vermieden werden.

1.1.4. Die experimentelle Verarbeitung der Aminosäurengemische.
Die optimale quantitative Zusammensetzung wird durch die jeweiligen Ergebnisse der Stickstoffbilanz, des Plasmaaminosäurenmusters, ergänzt durch Parameter wie Enzymaktivitäten, Gesamteiweiß u.ä. bestimmt (83).
Verschiedene Aminosäurenmuster wurden erprobt, so daß KE-Muster (77), das plasmaadaptierte

Lediglich die Stickstoffbilanz zeigte schlechtere Ergebnisse, was auf die mit 718 kcal/1000 ml unzureichende kalorische Abdeckung zurückgeführt wird (102).
Subnormale Spiegel wurden nur für His, Gln, Aspn und Citr gefunden, wobei die drei letztgenannten nicht Bestandteile der Lösung waren. Die Hälfte der zugeführten Aminosäuren lagen in ihren Spiegeln im oberen Normbereich.

Das Ziel dieser Untersuchung ist es, klinisch zu prüfen, ob auch die Thrombozyten-adaptierte Aminosäurenlösung (im Vergleich mit bisherigen Lösungen) konstante Aminosäurenspiegel im Plasma und günstige Stickstoffbilanzen ermöglicht.

2. Material und Methodik

2.1.

Die klinische Prüfung erfolgte bei 7 Magenkarzinompatienten mit Teilresektion nach Billroth I, Billroth II oder Gastrektomien und einem Patienten mit Morbus Crohn in fortgeschrittenem Stadium. Sie wurden am Operationstag intraoperativ und vom 1. - 5. postoperativen Tag mit jeweils 2 x 500 ml Aminosäurenlösung LK 452-TH ernährt.

Die Zusammensetzung der AS-Lösung ist in Tab. 1 dargestellt.

Tabelle 1: Die Aminosäurenzusammensetzung von LK 452-TH

L-Isoleucin	2,32 g/l
L-Leucin	5,04 g/l
L-Lysin	1,52 g/l
L-Methionin	1,66 g/l
L-Phenylalanin	1,98 g/l
L-Threonin	2,72 g/l
L-Valin	3,00 g/l
L-Arginin	3,00 g/l
L-Histidin.HCL	0,37 g/l
Glycin	4,06 g/l
L-Alanin	5,29 g/l
L-Prolin	1,68 g/l
L-Cystin	0,09 g/l
L-Glutaminsäure	5,89 g/l
L-Ornithin.HCL	0,65 g/l

L-Serin	4,08 g/l
L-Tyrosin	2,02 g/l
Tryptophan	0,90 g/l
DL-K-aspartat	4,50 g/l
DL-Mg-aspartat	4,50 g/l
Gesamt Aminosäurenmenge	56,61 g/l

Zusätzlich sind enthalten:	
Xylit	50 g/l
Sorbit	70 g/l
Gehalt an Nährstoffen	176,61 g/l

Gesamtstickstoffgehalt	6,463 g/l
-Aminosäuren-Stickstoff-gehalt	5,9807 g/l

An Elektrolyte sind:	25,2 mmol/l	Kalium
	50,0 mmol/l	Natrium
	12,5 mmol/l	Magnesium enthalten

Die Infusionsgeschwindigkeit war konstant und betrug 20 Tropfen/min. Zur kalorischen Bedarfsdeckung wurden zusätzlich 2 x 400 ml 40 % Glucose/ die per tandem, d.h. gleichzeitig über den zentralvenösen Zugang zugeführt. Die Infusionslösung wurde durch die Halbelektrolytlösungen Tutofusin B bzw. Sterofundin B zur erforderlichen Flüssigkeitssubstitution ergänzt. Dies sind Lösungen mit einer Konzentration an Elektrolyten, die der Hälfte der Elektrolytkonzentration der extrazellulären Flüssigkeit entspricht. Infolge der hochkalorischen Ernährung

war ein zentralvenöser Zugang erforderlich. Die Infusionen 500 ml AS-Lösung/400 ml 40 % Glucose wurden jeden Morgen um 8 Uhr und jeden Abend um 20 Uhr angelegt. Die Infusionsdauer betrug 8 - 10 Stunden. Die dazwischenliegende Zeit von ca. 6 Uhr - 8 Uhr und von 18 Uhr bis 20 Uhr wurde zur Volumensubstitution verwandt. Die Blutentnahme erfolgte präoperativ sowie am 1. - 3. und 5. postoperativen Tag um 7 Uhr, d.h. ca. 1 Stunde nach Infusionsende der AS/Glucose-Lösung.

2.2. Für die quantitative Bestimmung der Plasma-Aminosäuren wurden den Patienten 10 ml Vollblut abgenommen und unmittelbar danach in mit Ammoniumheparinat präparierte Röhrchen überführt. Man schwenkte 2 - 3 mal um und zentrifugierte anschließend zur Gewinnung des Plasmas 10 Minuten bei 3500 U/min.
Aus dem Überstand wurde 1 ml Plasma entnommen und sofort in mit 4 ml Sulfosalicylsäure gefüllte Röhrchen überführt. Diese ließ man nun bis zur vollständigen Eiweißfällung 30 Minuten im Kühlschrank bei +4 °C stehen und zentrifugierte (5000 U/min) anschließend während 10 Minuten scharf ab. Der Überstand wurde vollständig in leere Plastikröhrchen abgegossen. Bis zur Analyse waren die Plasmaproben bei -20 bis -30 °C gelagert.
Die Plasmaaminosäuren wurden mit dem Aminosäuren Analyser BT 6700 (Firma Biotronic, Frankfurt/Main) nach dem Prinzip der Ionenaustauschchromatographie durch Dr. rer. nat. U. Troll, Chirurgische Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, bestimmt.

2.3. Präoperativ beginnend wurde in 24-Stunden-Perioden der Sammelurin gemessen und jeweils 10 ml abgefüllt. Hieraus erfolgte die Bestimmung des Gesamtstickstoffs nach der Methode von Kjeldahl (Durchführung im Analytischen Labor von Köhler Chemie, Alsheim/Bergstraße).

2.4. Die Bestimmung des Gesamteiweißspiegels und des Kreatinins erfolgte durch das klinisch-chemische Labor der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen.

2.5. Bestimmt wurden außerdem die Enzyme Cholinesterase und Ornithin-Carbamyl-Transferase im Forschungslabor der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, Prof. Dr. W. Heller, durch den Verfasser.

2.5.1. Die Bestimmung der Cholinesterase erfolgte mit der Testkombination der Firma Boehringer Mannheim GmbH (Nr. 124.117).
Reaktionsprinzip: Cholinesterase katalysiert die Hydrolyse von Acethylthiocholinjodid zu Acetat und Thiocholinjodid, welches mit Dithionbisnitrobenzoat zu 2-Nitro-5-mercaptobenzoat reagiert. Die Aktivität der Cholinesterase ergibt sich aus der Geschwindigkeit der Bildung von 2-Nitro-5-mercaptobenzoat, dessen Farbintensität bei 405 nm gemessen wird.

2.5.2. Die Ornithin-Carbamyl-Transferase wird kolorimetrisch bestimmt gemäß der folgenden Reaktion: Ornithin + Carbamylphosphat $\xrightarrow{OCT}$ Citrullin + Phosphat. Die OCT Aktivität ist der Menge an gebildeten Citrullin proportional. Citrullin wird mit der Diacetylmonoxim-Methode in saurem Millieu bestimmt (in Gegenwart von Thiosemicarbazid). Harnstoff-Interferenz in der Probe wird durch die Ureaseaktivität bis zu einer Konzentration von 2 g/l eliminiert. Die Testkombination stammt von der Firma bioMérieux, Charbonnières les Bains, Frankreich. (Nr. 6.1479)

2.6. Statistische Auswertung (durch den Verfasser):

Zur statistischen Charakterisierung der Untersuchungsergebnisse wurden folgende Kenngrößen errechnet:

- Mittelwerte und Standardabweichungen

- Differenzen zwischen präoperativen Ausgangswerten und den zu späteren Zeitpunkten abgenommenen Werten

- signifikante Veränderungen der Parameter zwischen den einzelnen Abnahmezeitpunkten. Die Signifikanzschwelle wurde mit dem t-Test bei $t_{f/q}=2,13$ festgesetzt bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p= 0,025.

3. Ergebnisse

3.1.

Im Durchschnitt wurden intraoperativ 500 ml Vollblut substituiert.
Bei einem Patienten fiel am 1. postoperativen Tag das Gesamteiweiß auf 4,9 mg %.

3.2. Plasmaaminosäurenspiegel

3.2.1.

Die verzweigtkettigen Aminosäuren lagen in ihrer Gesamtheit präoperativ mit 352,13 umol/l 26,03 % unter dem Normalwert von 476,8 umol/l. Konnten sich jedoch diesem bis zum 5. postoperativen Tag weitgehend nähern.

Tabelle 2: Der Plasmaspiegel der verzweigtkettigen Aminosäuren und ihr Anteil an der Gesamtmenge

Prae	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO	Normalwert
352,13	360,01	293,76	316,51	453,4	476,8 mmol/l
14,6%	18,18%	17,57%	17,07%	18,37%	15,12%

Ihr Anteil an der Gesamtaminosäurenmenge lag jedoch, abgesehen vom präoperativen Wert, während der gesamten Beobachtungsdauer über dem Normalwert von 15,12 %.

Abbildung 1: Die Gesamtmenge der verzweigtkettigen Aminosäuren

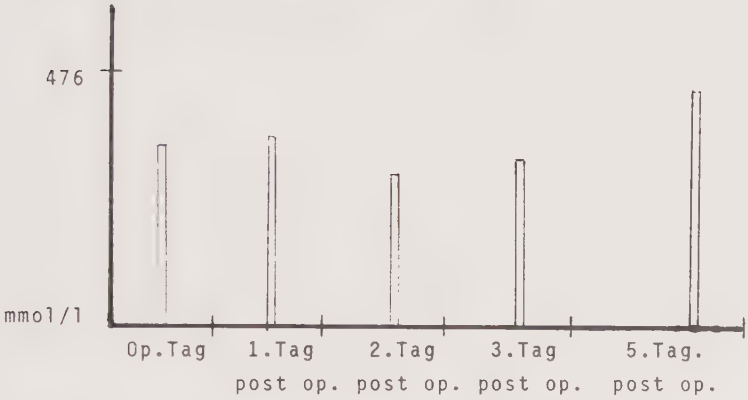
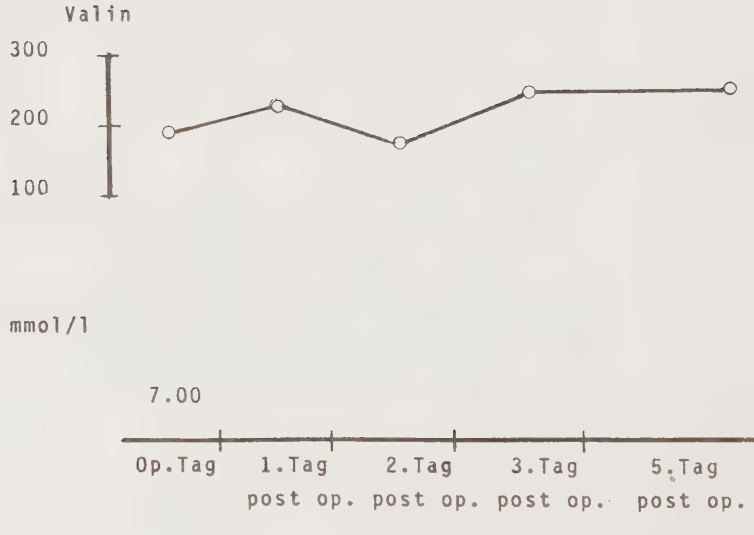


Abbildung 2, 3, 4: Die Plasmaaminosäurenspiegel von Val, Ile und Leu sowie deren Anteil an der Gesamtaminosäurenmenge

Ile zeigt zum 1. postoperativen Tag einen signifikanten Plasmaspiegelabfall von t=5,7, erholt sich jedoch, ebenso wie Leucin, das am 2. postoperativen Tag seinen Tiefpunkt erreicht, zum 5. postoperativen Tag.

Isoleucin
60
50
40
30
20
mmol/l
7.00
Op.Tag.
1.Tag post op.
2.Tag post op.
3.Tag post op.
5.Tag post op.


Valin
300
200
100
mmol/l
7.00
Op.Tag
1.Tag post op.
2.Tag post op.
3.Tag post op.
5.Tag post op.

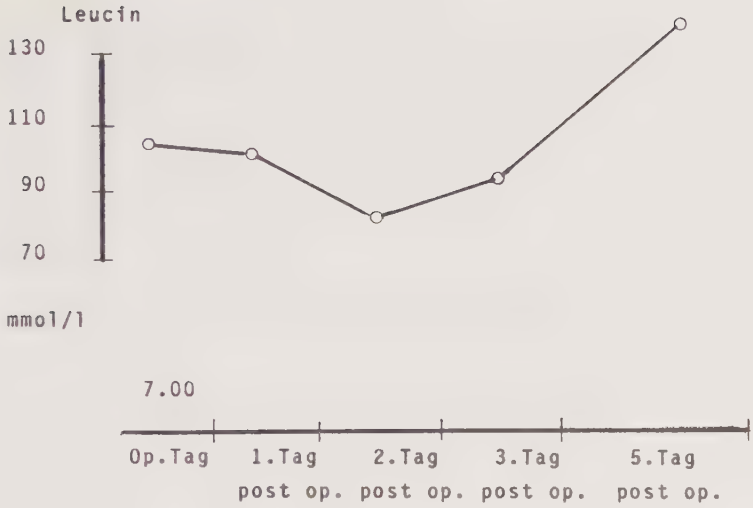


Tabelle 3: Die Plasmaaminosäurenspiegel von Ile, Val und Leu (in mmol/l) sowie deren jeweiliger Anteil an der Gesamtaminosäurenmenge

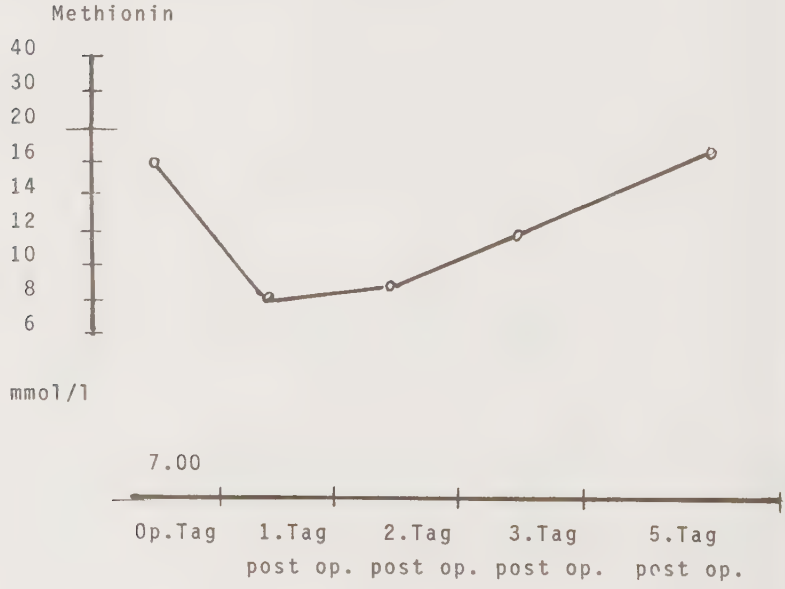
	Prae	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO	Normwert
Ile						
x	59,50	25,50	35,25	41,63	63,60	75,1
s	8,59	14,52	13,57	12,55	39,30	24,9
%	2,47	1,28	2,10	2,24	2,57	2,38±0,79
Val						
x	187,88	232,88	175,13	181,50	251,40	263,80
s	32,95	79,47	40,64	42,55	112,10	56,97
%	7,80	11,75	10,47	9,78	10,17	8,37±1,80
Leu						
x	104,75	101,63	83,38	96,38	138,40	137,90
s	22,58	44,98	26,92	36,46	85,56	42,18
%	4,34	5,13	4,98	5,19	5,60	4,37±1,34

3.2.2. Die schwefelhaltigen Aminosäuren Methionin und Cystin lagen schon präoperativ unterhalb des Normwertbereiches. Zum 1. postoperativen Tag zeigte sich bei Methionin ein signifikanter Konzentrationsabfall von t=4,57, bei Cystin einer von t=3,88.
Beide konnten zum 5. postoperativen Tag wieder ihren Ausgangswert erreichen, lagen aber in ihrer Gesamtmenge erheblich unter dem Normbereich.

Tabelle 4: Der Gesamtplasmaspiegel der schwefelhaltigen Aminosäuren (in mmol/l)

Prae	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO	Normbereich
70,13	46,63	48,25	53,13	66,20	146

Abbildung 5 und 6: Die Plasmaaminosäurenspiegel von Methionin und Cystin



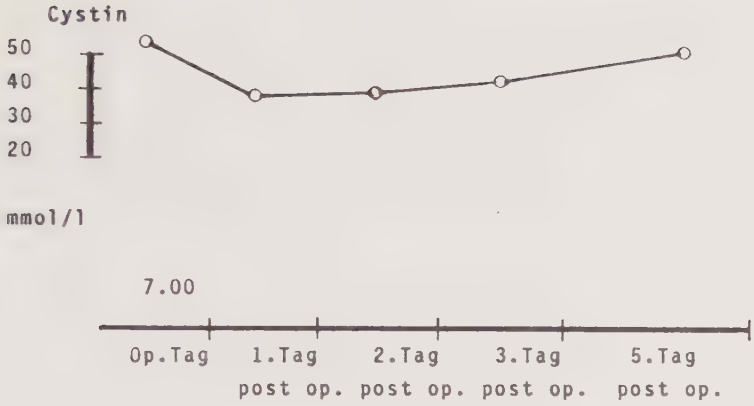


Tabelle 5: Die Plasmaaminosäurenspiegel von Met und Cyst sowie deren jeweiliger Anteil an der Gesamtaminosäurenmenge

	Prae	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO	Normbereich
Met						
x	15,88	8,00	9,00	11,63	16,80	25,00
s	2,95	3,89	4,38	3,85	9,15	8,36
%	0,65	0,40	0,53	0,62	0,68	0,79±0,26
Cyst						
x	54,25	38,63	39,25	41,50	49,40	121,00
s	8,41	7,69	6,16	6,63	9,91	19,14
%	2,25	1,95	2,34	2,23	2,00	3,84±0,60

3.2.3. Die glucoplastischen Aminosäuren lagen in ihrer Gesamtmenge präoperativ 29,6 % unter dem Normalbereich, fielen bis zum 2. postoperativen Tag ab und verbesserten sich leicht über den präoperativen Wert zum 5. postoperativen Tag. Ihr Anteil lag ständig unter dem Normbereich.

Tabelle 6: Die Gesamtmenge der glucoplastischen Aminosäuren (in mmol/l) und ihr Anteil an der Gesamtmenge

Prae	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO	Normbereich
1337,41	1153,04	946,9	1009,53	1396,60	1888,40
55,54	58,21	59,66	54,45	56,58	59,89

Abbildung 7: Die Gesamtmenge der glucoplastischen Aminosäuren

Abbildungen 8 - 24: Die Plasmaspiegel der glucoplastischen Aminosäuren

Aspn, Met, Ser und His lagen präoperativ unter dem Ausgangswert.
Zum 1. postoperativen Tag fielen bei Arginin, t=3,55, und Glutaminsäure, t=2,16, die Plasmaspiegel signifikant ab.
Desgleichen am 2. postoperativen Tag Prolin, t=2,94.
Im gesamten Beobachtungszeitraum zeigten sich somit zunächst abfallende Werte, die sich jedoch bis zum 5. postoperativen Tag erholten.
Lediglich Asparaginsäure zeigte einen signifikanten Konzentrationsabfall von t=2,18, von präoperativ zum 5. postoperativen Tag.

Abbildung 8: Plasmaspiegel von Glutaminsäure

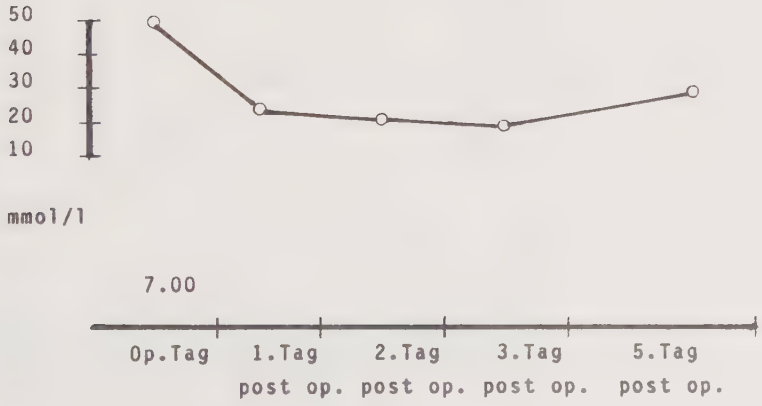


Abbildung 9: Plasmaspiegel von Glutamin

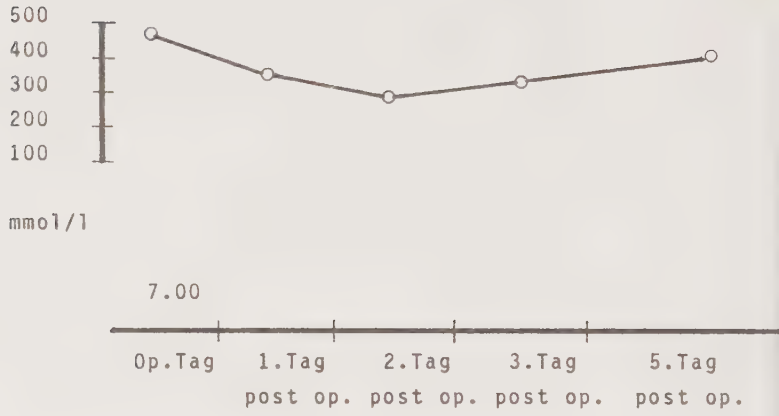


Abbildung 10: Plasmaspiegel von Threonin

Abbildung 11: Plasmaspiegel von Asparaginsäure

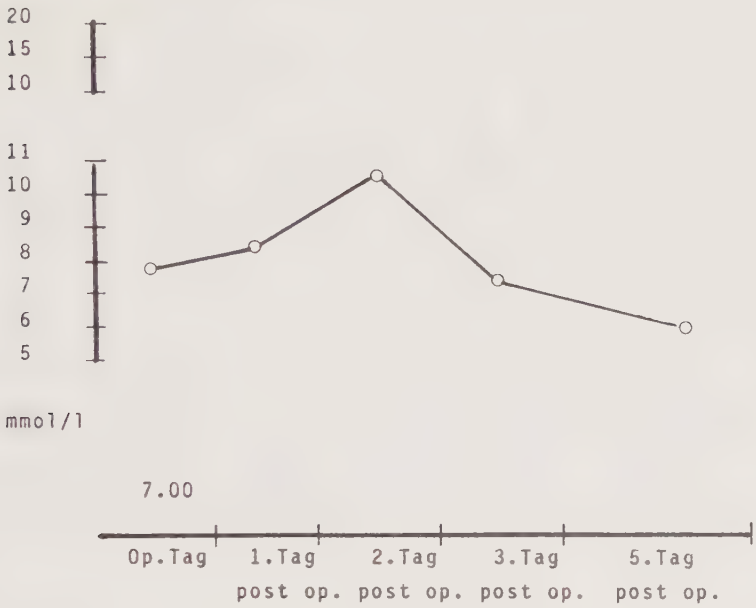


Abbildung 12: Plasmaspiegel von Prolin

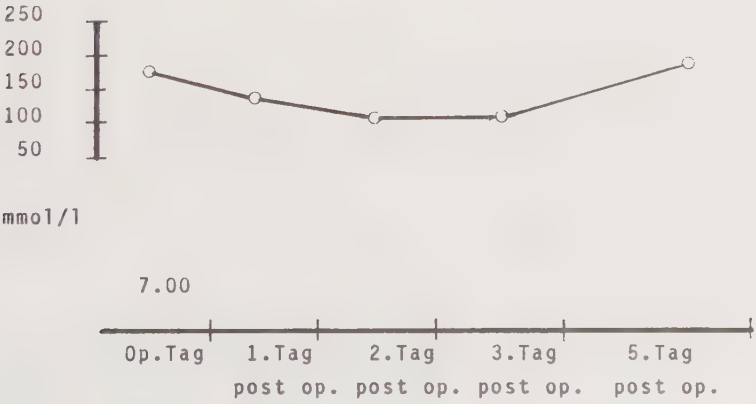


Abbildung 13: Plasmaspiegel von Glycin

Abbildung 14: Plasmaspiegel von Alanin

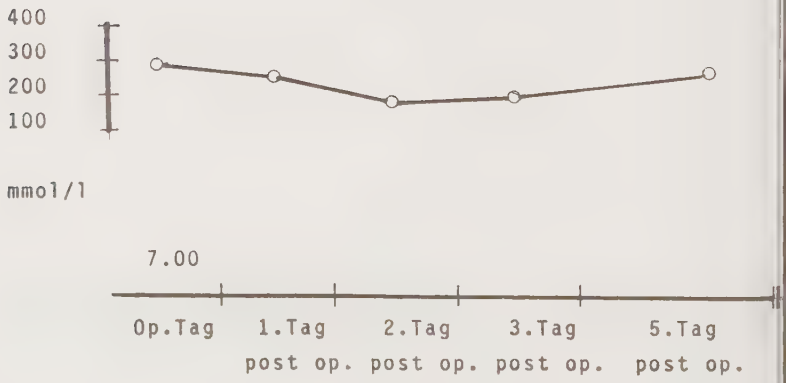


Abbildung 15: Plasmaspiegel von Citrullin

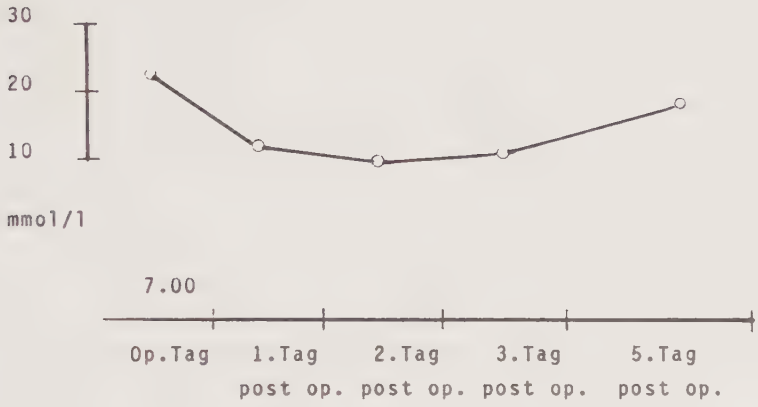


Abbildung 16: Plasmaspiegel von Ornithin

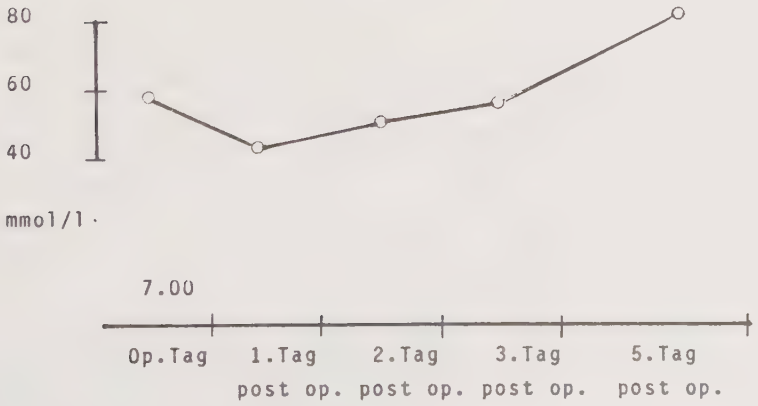


Abbildung 17: Plasmaspiegel von Lysin

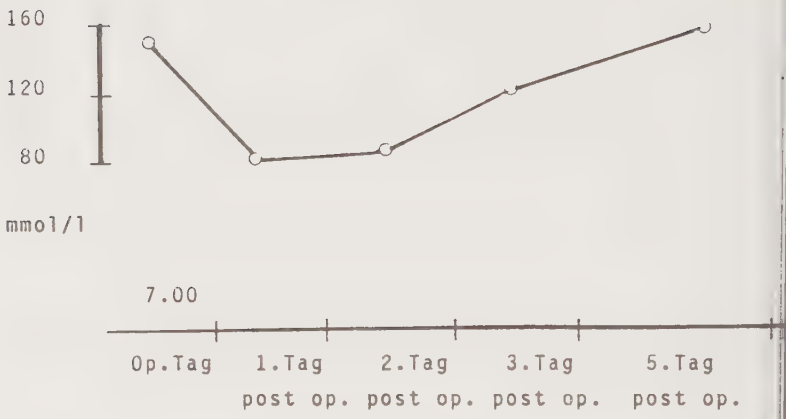


Abbildung 18: Plasmaspiegel von Serin

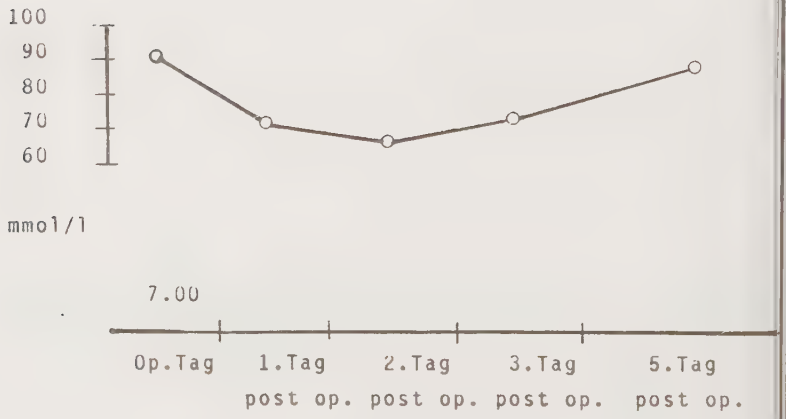


Abbildung 19: Plasmaspiegel von Asparagin

Abbildung 20: Plasmaspiegel von Histidin

Abbildung 21: Plasmaspiegel von Tryptophan

Abbildung 22: Plasmaspiegel von Arginin

Abbildung 23: Plasmaspiegel von Taurin

Tabelle 7: Die Plasmaspiegel der glucoplastischen Aminosäuren (in mmol/l) sowie deren Anteil an der Gesamtaminosäurenmenge

	Prae	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO	Normbereich
Glu						
x	45,50	24,00	21,63	19,75	30,00	64,20
s	25,34	12,26	16,64	7,74	8,15	24,69
%	1,88	1,21	1,29	1,06	1,21	2,03±0,79
Asp						
x	8,00	8,38	10,50	7,38	5,80	17,6
s	2,73	2,62	8,86	2,62	0,84	4,53
%	0,33	0,42	0,62	0,39	0,23	0,56±0,14

	Prae	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO	Normbereich
Pro						
x	176,25	137,38	103,00	114,50	201,20	266,80
s	61,11	49,78	35,16	35,81	75,17	88,73
%	7,31	6,93	6,16	6,17	8,15	8,46±2,81
Citr						
x	24,75	12,00	9,63	10,75	14,60	30,70
s	10,70	5,40	3,78	3,11	5,90	11,41
%	1,02	0,65	0,57	0,58	0,59	0,97±0,37
Arg						
x	83,38	29,88	35,88	46,63	72,60	100,50
s	39,44	16,12	15,38	16,41	53,65	30,38
%	3,46	1,50	2,14	2,51	2,94	3,19±0,97
Orn						
x	58,00	44,75	50,50	56,38	83,80	68,90
s	13,70	24,11	22,19	17,75	49,96	16,80
%	2,40	2,87	3,00	3,04	3,39	2,19±0,53
Thr						
x	105,13	91,00	77,25	107,13	155,00	136,20
s	32,80	38,85	43,39	56,87	149,87	32,94
%	4,36	4,59	4,62	5,79	6,28	4,32±1,05
Aspn						
x	30,88	22,38	22,25	29,13	34,20	42,50
s	5,57	9,33	8,99	8,98	17,28	18,97
%	1,28	1,12	1,13	1,57	1,38	1,34±0,61
Ala						
x	296,13	254,63	186,20	193,88	284,80	447,50
s	104,27	92,94	56,70	63,54	176,10	107,77
%	12,29	12,85	11,14	10,45	11,53	14,19±3,41

	Prae	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO	Normbereich
Gln						
x	471,63	355,13	294,13	329,25	381,60	532,90
s	80,90	117,97	91,87	76,58	150,62	131,11
%	19,50	17,92	17,60	17,75	15,46	16,94±4,11
Ser						
x	91,13	71,38	67,63	73,00	87,40	111,70
s	17,36	28,94	29,12	21,13	48,04	26,86
%	8,89	10,09	10,24	8,82	7,83	7,60±2,04
Gly						
x	214,25	199,88	171,13	163,63	193,40	239,80
s	88,01	65,59	57,67	42,54	110,60	64,06
%	3,78	3,60	4,04	3,93	3,54	3,54±0,85
Lys						
x	150,50	81,00	85,88	121,50	156,80	184,20
s	42,81	19,62	10,80	28,92	76,93	47,71
%	6,22	4,08	5,13	6,55	6,35	5,84±1,51
His						
x	59,63	57,00	50,25	49,00	54,60	94,30
s	13,08	22,93	16,70	9,83	18,16	17,41
%	2,40	2,87	3,00	2,64	2,21	2,99±0,55
Trp						
x	15,14	17,29	9,25	11,00	14,00	37,30
s	4,78	9,14	2,99	3,87	10,44	18,88
%	0,62	0,87	0,55	0,59	0,56	1,15±0,62
Tau						
x	52,75	43,25	27,88	24,14	27,80	70,00
s	15,42	26,56	13,29	8,90	14,31	20,00
%	2,19	2,18	1,66	1,30	1,12	-----

3.2.4. Die aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin zeigten einen Konzentrationsanstieg. Phenylalanin t=1,8 und Thyrosin t=1,79. Sie stiegen von präoperativ unterhalb des Normbereiches liegenden Werten bis zum 5. postoperativen Tag auf Werte im oberen Normbereich.

Tabelle 8: Die Plasmaspiegel von Tyr und Phen (in mmol/l) sowie deren Anteil an der Gesamtaminosäurenmenge

	Prae	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO	Normbereich
Tyr						
x	46,38	59,13	43,50	57,00	74.00	70,9
s	10,56	28,64	12,96	14,58	42,47	20,57
%	1,92	2,98	2,60	3,07	2,99	2,25±0,75
Phen						
x	49,63	65,63	62,50	67,75	76,80	64,0
s	12,82	25,28	18,31	14,03	40,73	14,92
%	2,06	3,31	3,74	3,65	3,11	2,03±0,47

Abbildung 24: Plasmaspiegel von Phenylalanin

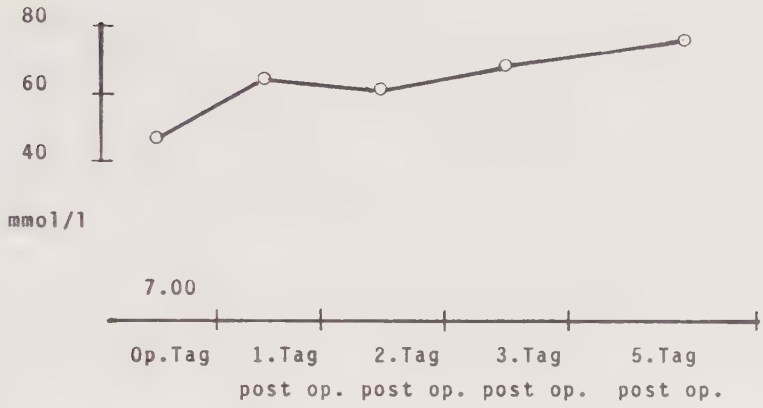
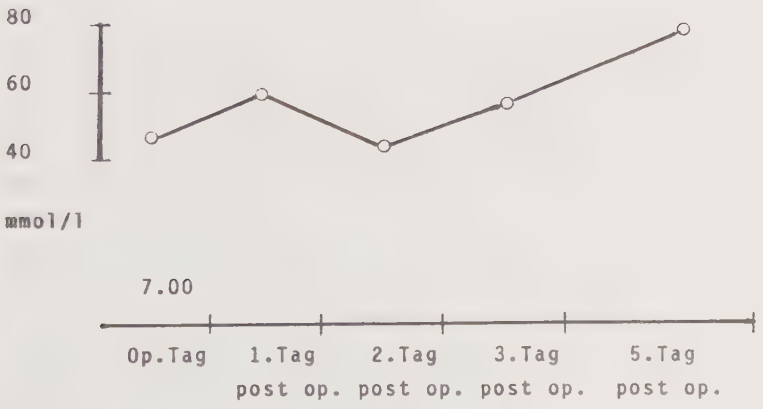


Abbildung 25: Plasmaspiegel von Tyrosin



3.2.5. Zusammenfassung der Ergebnisse der Plasmaaminosäurenspiegel

Der Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den von Grünert et al. (44) erstellten Referenzbereichen der Plasmaaminosäuren ergab für Asparaginsäure, Prolin, Alanin, Valin, Cystin, Methionin, Tyrosin, Histidin und Tryptophan Werte unterhalb des Normbereiches.

Postoperativ erfolgten signifikante Konzentrationsabfälle bei Glutaminsäure, Citrullin, Cystin, Methionin, Isoleucin, Lysin und Arginin.

Der graphische Verlauf der Plasmaaminosäuren läßt typische postoperative Profile erkennen.

Profil 1: Am 1. postoperativen Tag fielen Lysin, Methionin, Isoleucin, Arginin und Cystin signifikant ab und stiegen zum 5. postoperativen Tag wieder an.

Profil 2: Am 2. postoperativen Tag erreichten Asparaginsäure, Serin, Glutamin, Prolin, Alanin, Citrullin, Valin, Leucin, Tyrosin und Tryptophan ihren Tiefpunkt unterhalb des Normbereiches und stiegen, bis auf Asparaginsäure, zum 5. postoperativen Tag wieder an.

Profil 3: Die Spiegel von Glutaminsäure, Glycin und Histidin fielen bis zum 3. postoperativen Tag ab und stiegen zum 5. postoperativen Tag auf sich nicht

signifikant von den präoperativen unterscheidende Werte an.

3.2.6. Die Gesamtaminosäurenmenge erreichte präoperativ 76,39 % des Normwertes, fiel bis zum 2. postoperativen Tag ab und erholte sich, etwas über dem präoperativen Wert liegend, zum 5. postoperativen Tag.

Tabelle 9:

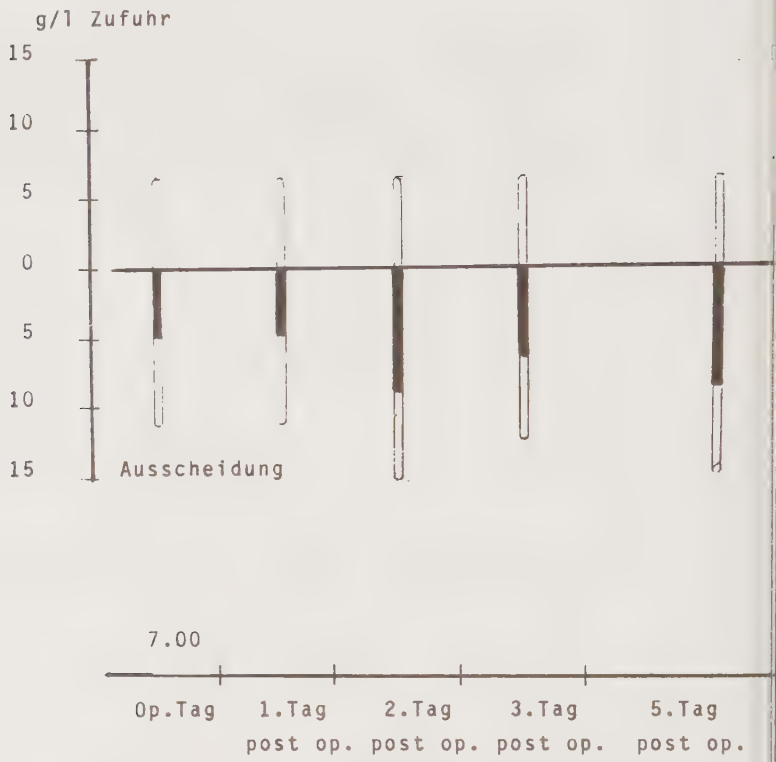
Die Gesamtaminosäurenmenge (in mmol/l)

Prae	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO	Normwert
2408,65	1960,73	1671,05	1854,44	2468,00	3153,00±491

3.3. Die Stickstoffbilanz

Die Stickstoffausscheidung im Urin nahm von 11,28 g/l am präoperativen Tag auf 14,6 g/l am 5. postoperativen Tag zu. Somit um 29,43 % zu. So blieb die Stickstoffbilanz mit einem Mittelwert von 6,107 ± 0,715 g/l während der gesamten Infusionsdauer negativ.
Am 2. postoperativen Tag erreichte sie ihren Höchstwert mit - 9,137 g/l.

Abbildung 26: Die Stickstoffbilanz



3.4. Der Gesamteiweißspiegel

Abbildung 27: Das Gesamteiweiß fiel zum 1. postoperativen Tag signifikant ab, t=5,77.
Die Signifikanz über den gesamten Beobachtungszeitraum betrug t=8,57

Tabelle 10: Das Gesamteiweiß (in g/dl)

	Prae	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO
x	7,20	5,82	5,66	5,79	5,73
s	0,33	0,59	0,51	0,43	0,36

3.5. Der Harnstoffspiegel

Abbildung 28: Er zeigte einen stetigen Abfall

Tabelle 11: Der Harnstoff (in mg/dl)

	Prae	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO
x	27,33	19,17	19,57	18,14	19,40
s	16,37	6,71	7,44	7,65	5,03

3.6. Der Kreatininspiegel

Abbildung 29: Im Verhältnis zum präoperativen Wert zeigte das Kreatinin zum 5. postoperativen Tag einen signifikanten Abfall von t=2,18

Tabelle 12: Das Kreatinin (in mg/dl)

	Prae	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO
x	1,07	1,05	1,03	0,96	0,86
s	0,24	0,23	0,25	0,41	0,13

3.7. Die Enzyme Cholinesterase und Ornithin-Carbamyl-Transferase

Cholinesterase zeigte einen signifikanten Konzentrationsabfall von t=2,24 zum 5. postoperativen Tag.
Bei Ornithin-Carbamyl-Transferase betrug dieser t=2,16. Jedoch ergab sich hier zum 1. postoperativen Tag ein Anstieg um t=1,96 und erst zum 2. postoperativen Tag ein Spiegelabfall von t=2,24, der bis zum 5. Tag leicht abflachte.

Abbildung 30: Die Aktivität der Cholinesterase

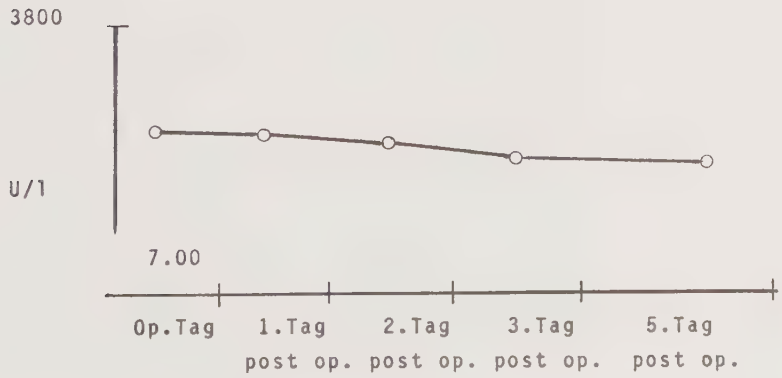


Abbildung 31: Die Aktivität der Ornithin-Carbamyl-Transferase

Tabelle 13: Aktivität von Cholinesterase und Ornithin-Carbamyltransferase in U/l

	Praé	1.PO	2.PO	3.PO	5.PO
CHE					
x	1827,00	1810,00	1644,00	1384,00	1267,00
s	513,00	718,00	335,00	518,00	487,00
OCT					
x	6,54	13,08	5,75	3,57	3,24
s	4,15	8,47	3,72	1,50	1,00

4. Diskussion

Intensität und Einwirkdauer eines Traumas haben einen nachweisbaren Einfluß auf Ausmaß und Dauer des Postaggressionssyndroms (52, 57, 69, 74). Es steigt mit zunehmender Intensität der Eiweißabbau (29, 36).
Die täglichen Stickstoffverluste korrelieren mit Umfang und Dauer der präoperativen Ausgangslage (69).

Bei dem vorliegenden Patientengut handelt es sich um 7 Gastrektomien bzw. Magenteilresektionen und 1 Morbus Crohn in fortgeschrittenem Stadium. Es kann demnach, nach der von Heller (48) und Schwaiger (94) aufgestellten Tabelle für Magenresektionen, mit ca. 15 - 20 g/die Stickstoffverlust gerechnet werden.
Hinzuzurechnen ist außerdem, daß es sich hier in sieben Fällen um Karzinompatienten handelt. Deren Stoffwechselveränderungen können als Mischbild von Postaggressions- und Hungerstoffwechsel verstanden werden (86).
Das kann unter anderem durch die oftmals vorliegende Anorexie und die metabolische Aktivität des Tumors erklärt werden (16).
Miteingerechnet werden müssen auch psychologische Faktoren, wie Depressionen und Angstzustände, die die postoperative Rekonvaleszenz verschlechtern (53). Dies bedeutet, daß diese Patienten auf eine Ernährungstherapie nicht immer mit einer Vermehrung der "lean-body mass" reagieren (10), d.h. die Stickstoffbilanz bleibt negativ. Ebenso ist bei ihnen die Harnstoffproduktionsrate vermehrt und die Proteinverwertung verringert (93).

4.1. Die präoperative Ausgangslage

Die präoperativ schlechte Ausgangslage spiegelt sich

- in den schon präoperativ erniedrigten Plasmaaminosäurenspiegel einiger Aminosäuren wider,
- in der Gesamtmenge der präoperativ freien Aminosäuren,
- in der präoperativ erniedrigten Aktivität der Cholinesterase.

Troll (103) fand bei seinen Untersuchungen an Karzinompatienten präoperativ Tryptophan, Histidin, Asparaginsäure, Lysin und Glutamin unterhalb des Normbereiches.
Das kann hier nur für die ersten drei bestätigt werden, während Glutamin und Lysin im unteren Normbereich lagen.
Allerdings fanden sich hier zusätzliche Aminosäuren erniedrigt (s.o.).

4.1.1. Die Gesamtkonzentration der präoperativ freien Aminosäuren lag mit 2408,65 mmol/l erheblich unter dem Normbereich von 3153 $\pm$ 492,06 mmol/l (Tabelle 9). Dies entspricht den von Dölp et al. (20) gefundenen Ergebnissen, die bei Patienten mit BI/BII-Operation auch präoperativ signifikant unter der Norm liegende Plasmaaminosäuren-Gesamtkonzentrationen fanden, die erst ab dem dritten Tag eine ansteigende Tendenz zeigten.
Dies stimmt mit unseren Ergebnissen überein.

Es muß somit bei der Bewertung der erhaltenen Plasmaspiegel und Konzentrationen berücksichtigt werden, daß es sich um Karzinompatienten handelt, bei denen eine katabole Stoffwechsellage schon vor der Operation besteht.

4.1.3. Dieser Mangelzustand könnte postoperativ behoben werden

- durch hochkalorische Ernährung und
- ausreichende Aminosäurenzufuhr

4.1.3.1. Die hochkalorische Ernährung erfolgte im vorliegenden Fall mit 800 ml 40 % Glucose sowie in der Aminosäurenlösung enthaltenen 120 g Sorbit und Xylit pro Tag.
Die Glucose dient als Energielieferant für die Proteinsynthese aus Aminosäuren und zur Deckung des obligaten Glucosebedarfs des Gehirns (7).
Im Postaggressionsstoffwechsel werden durch Zunahme der Katabolie, insbesondere bei septischen Komplikationen (34, 62, 81, 97), mehr Kalorien benötigt um den Stickstoff im Zitronensäurezyklus umzusetzen. Wird dieser erhöhte Energiebedarf nicht von außen zugesetzt, so werden die in diesem Fall aus der Muskulatur freigesetzten Aminosäuren, die zu mehr als der Hälfte durch die beiden wichtigsten glucoplastischen Aminosäuren Alanin und Glutamin repräsentiert werden, zur Gluconeogenese in der Leber bzw. in der Niere herangezogen.
Zum einen können nur 25 % der Energie eines Proteinmoleküls für die Bildung von Glucose verwandt werden (33), zum andern kommt es zu einem

Verlust von körpereigenem Eiweiß.
Der Eiweißabbau steigt mit zunehmender Intensität des Streßes.

Peitsch et al. (81) haben in einer Studie ein Angebot von 1600 kcal/die durch Kohlenhydratinfusion bei gleichzeitiger Zufuhr von 16 g Stickstoff/die als ausreichend angesehen, Dölp et al. (20) 2000 kcal bei Zufuhr von 11,125 g Stickstoff/die, so daß im vorliegenden Fall 1800 kcal zum Umsatz von 6,463 g Stickstoff pro Tag als ausreichende Energiezufuhr angesehen werden können.

4.1.3.2. Folglich kann die anhaltende katabole Stoffwechsellage nur durch eine zumindest quantitativ unzureichende Aminosäurenzufuhr erklärt werden.

4.2. Der Harnstoffspiegel im Serum

Eine vermehrte Bildung von Harnstoff wird von Cuthbertson (17) nach einem Trauma dem gestörten Gleichgewicht von Eiweißaufbau und -abbau zugeschrieben.
Grünert et al. (44) stellten die Hypothese auf, daß "die oxydative Korrekturleistung der Leber, die sich in der Harnstoffproduktionsrate ausdrücken muß, das eigentliche Maß für die Qualität bzw. das Ausmaß der Imbalanz einer exogen zugeführten Aminosäurenlösung darstellt".

Wie sich aus dem Schaubild ergibt, sinkt der Serum-Harnstoffspiegel postoperativ ab.

Man könnte daraus folgern, daß die Auswirkungen der infundierten Aminosäurenlösung auf die physiologische Zusammensetzung des Blutes relativ gering sind.

4.3. Der Gesamteiweißspiegel

Der nach Abfall zum 1. postoperativen Tag gleichbleibende im subnormalen Bereich liegende Gesamteiweißspiegel wurde auch schon von Herold et al. (49) festgestellt.
Dieser Parameter widerspricht nicht einer gleichbleibenden katabolen Stoffwechsellage, da die Cholinesterase, aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit, viel sensibler auf Störungen im Eiweißhaushalt in dieser kurzen Zeitspanne reagieren kann (68, 81).

4.4. Die verzweigtkettigen Aminosäuren

Im weiteren postoperativen Verlauf ergibt sich ein Anstieg der verzweigtkettigen Aminosäuren, die in der Lösung einen Anteil von 20 % ausmachen. Dies ist positiv zu bewerten, da diesen Substanzen eine spezifische Rolle in der Stoffwechselregulation zukommt (88).

Sie sind sowohl Substrate für die Proteinsynthese als auch Steuergrößen für eine Vielzahl von metabolischen Reaktionen.
Allerdings wird ein Einfluß auf die Plasmakonzentration von kurzlebigen Plasmaproteinen verneint (87) und kann auch hier nicht festgestellt werden.

Dies entspricht auch den Ergebnissen von Adibi (1).

Schmitz et al. (88) und auch Freund et al. (35) haben eine direkte Korrelation zwischen dem Anstieg der Gesamtaminosäurenkonzentration und dem prozentualen Gehalt an verzweigtkettigen Aminosäuren in der infundierten Infusionslösung beschrieben. Dies kann hier nicht festgestellt werden.
Es läßt sich zwar, parallel zur Gesamtaminosäurenkonzentration, ein Abfall bis zum 2. postoperativen Tag feststellen, es folgt aber zum 5. postoperativen Tag ein steilerer Anstieg der verzweigtkettigen Aminosäuren (s. Tabelle 2).

4.5. Die glucoplastischen Aminosäuren

Die verzweigtkettigen Aminosäuren geben ihre Aminogruppen an die glucoplastischen Aminosäuren, insbesondere Alanin und Glutamin (87), ab. Diese sind deshalb Endprodukte des katabolen Eiweißstoffwechsels des Muskelgewebes (37). Sie transportieren die Aminogruppen zur Leber und werden dort zur Proteinneosynthese bzw. zur Gluconeogenese verwandt (3, 75).

Postoperativ ist ihre physiologische Konzentration wichtig, da eine verschlechterte Glukoseverwertung und ein verstärkter Eiweißkatabolismus vorliegen (37).
Sie fielen zum 2. postoperativen Tag ab und stiegen danach wieder auf präoperative Werte an (Tabelle 6, Abbildung 7).

Ihr Ausgangswert lag 30 % unter der Norm. Dementsprechend verhalten sich Alanin und Glutamin (Abbildungen 9 und 14).

4.6. Glycin und Serin

Glycin und Serin zeigen einen ähnlichen Verlauf der Plasmaaminosäurenspiegel.
Dabei stieg der Anteil des Glycins an der Gesamtaminosäurenkonzentration allerdings am 1. postoperativen Tag, um am 3. postoperativen Tag wieder abzufallen (Tabelle 7, Abbildung 13).
Serin folgte mit einem Tag Verspätung (Abbildung 18).
Ein Zusammenhang zwischen Glycin und Serin, wie ihn Jürgens und Dolif(58) fanden, dürfte hier jedoch nicht gegeben sein.
Bürger et al. (14) können auch keine schlüssige Abhängigkeit feststellen.

Beachtenswert erscheint, daß Glycin immer im oberen Normbereich liegt und am 1. und 2 postoperativen Tag sogar darüber steigt (Tabelle 7). Mit 4,06 g/die ist die maximale tägliche Umsatzkapatzität von Glycin, die bei 200 mg/kg Körpergewicht liegt (59), jedoch sicherlich nicht überschritten.
Bezogen auf die Gesamtaminosäurenmenge bleibt Glycin im Aminosäurengemisch unter 10 % und damit in dem von Dölp et al. (20) gezogenen Rahmen. Dies ist wichtig, da sehr hohe Zufuhren parallel Homöostasestörungen im Intra- und Extrazellulärraum und ungünstige Stickstoffbilanzen bedingen (20)

4.7. Die unspezifischen Stickstoffquellen

Als solche gelten Prolin, Glycin, Serin und Alanin. Sie sollten in metabolisch ausgewogenen Mengen zugeführt werden, um die günstigsten Stickstoffbilanzen zu erreichen (23).

Ihre Spiegel fielen in der Studie alle bis zum 2. postoperativen Tag, bei Glycin sogar bis zum 3. postoperativen Tag, auf subnormale Werte ab und stiegen bis zum 5. postoperativen Tag auf annähernd präoperative Werte wieder an.

4.8. Die Dicarbonsäuren

Sicherlich dem Bedarf nicht entsprechend ist die Zufuhr der freien Dicarbonsäuren Glutaminsäure und Asparaginsäure, aus denen zu 20 - 30 % unsere körpereigenen Proteine bestehen.

Glutaminsäure fiel zum 1. postoperativen Tag signifikant in den subnormalen Bereich ab. Ebenso zeigte Asparaginsäure einen deutlichen Abfall von 8,0 mmol/l präoperativ auf 5,8 mmol/l am 5. postoperativen Tag.
Dies könnte eine weitere Ursache für die negative Stickstoffbilanz sein, da, wie Jürgens et al. (60) nachwiesen, Glutaminsäure in Verbindung mit Alanin, Prolin, Serin und Glycin eine entscheidende Funktion als unspezifischer Stickstoffquelle zukommt (24, 73).

4.9. Arginin und Ornithin

Arginin entsteht im Harnstoffzyklus und geht unter Wirkung der Arginase in Ornithin über. Es wird vermutet, daß Arginin durch Einschleusen von freiem Ammoniak in den Harnstoffzyklus die Toxizität von parenteral zugeführten freien Aminosäuren verringert (25, 42, 59).

Arginin zeigte einen signifikanten Abfall zum 1. postoperativen Tag und erholt sich bis zum 5. postoperativen Tag wieder (Tabelle 7). Ornithin verhielt sich ähnlich.
Ein Zusammenhang zu dem ebenfalls bestimmten Harnstoffzyklusenzym Ornithin-Carbamylphosphat-Transferase kann nicht festgestellt werden (Tabelle 12).

4.10. Methionin und Cystin

Auffallend ist der Verlauf des Methioninplasmaspiegels.

Hier erfolgt zum 1. postoperativen Tag ein Abfall auf fast 50 % des Ausgangswertes, der erst am 5. postoperativen Tag wieder erreicht wird. Die zweite schwefelhaltige Aminosäure zeigte ebenfalls einen signifikanten Abfall am gleichen Tag. Diese Ergebnisse widersprechen denen der meisten Autoren (18, 20, 22, 100).
Sie haben erhöhte Methioninspiegel bei gleichzeitig erniedrigten Cystinspiegeln gefunden (99).
Daraus wird der Schluß gezogen, daß, ähnlich wie beim Fasten (2, 106), auch postoperativ

erhöhte Methioninspiegel zu erwarten sind.

Es läßt sich somit sicherlich sagen, daß hier dem Streßzustand nicht entsprechende Methionin- und Cystinmengen zugeführt wurden.
Dies könnte Auswirkungen auf die Verwertung des gesamten Aminosäurengemisches gehabt haben, da Methionin Ausgangspunkt zahlreicher Intermediärprodukte ist und bei Transmethylierungsprozessen eine wichtige Rolle spielt (30).

Entsprechend dem Liebigschen Minimalgesetz ist in einem Gemisch die Aminosäure limitierend, welche im Verhältnis zum Bedarf in geringster Menge vorhanden ist (30).
Dies trifft in besonderem Maße für Methionin zu (30).
So fanden Striebel et al. (101, 98), daß für eine bedarfsdeckende Aminosäurenzufuhr in der Relation von 0,6 - 1,6 g/kg Körpergewicht und Tag der relative Bedarf an schwefelhaltigen Aminosäuren insbesondere von Methionin zum limitierenden Faktor wird.
Das wurde von Fekl (29) auch für die Ernährungslösungen von Knauf (64) und Kofranyi (66) angenommen.
Bei Dolif und Jürgens (24) ergaben sich bei Zufuhr von Aminosäurenlösungen mit niedrigem Gehalt an Methionin Stickstoffbilanzen, die signifikant 0,5 - 1,0 g Stickstoff/die ungünstiger lagen als bei Lösungen mit hohem Methioningehalt.

4.11. Phenylalanin und Tyrosin

Hinsichtlich Phenylalanin und Tyrosin stimmen

unsere Ergebnisse mit denen von Troll (103), Vinnars (104) und Dölp et al. (21) überein, die postoperativ einen Anstieg der Phenylalaninkonzentration und in geringerem Ausmaße einen solchen der Tyrosinkonzentration feststellten.

Dieser vermehrte Abfall läßt sich

- aus der Katabolie der Skelettmuskulatur erklären (105). Sie verfügt über keine Phenylalaninhydroxylase (107/II),
  (Tyrosin kann von der Muskulatur aufgenommen und verschafft werden.)

- aus der möglicherweise in der Postaggressionsphase verminderten Hydroxylierung des Phenylalanins in der Leber zu Tyrosin.
  Wannenmacher et al. (105) weisenn darauf hin, daß der Quotient Phen/Tyr parallel zur Grössenordnung der Katabolie verlaufen würde.
  Beim Gesunden beträgt dieser 0,9.
  Hier liegt er präoperativ bei 1,07 und steigt bis zum 2. postoperativen Tag bis auf 1,44.
  Am 5. postoperativen Tag sinkt er wieder auf 1,04.

4.12. Ornithin-Carbamyl-Transferase ist ein Enzym des Harnstoffzyklus, das die Übertragung der Carbamylgruppe auf die alpha-Aminogruppe des Ornithins bewirkt.
Es entsteht Citrullin.
Es wird zu den zellständigen Enzymen der Leber gezählt, d.h. es ist ein Enzym der Leberparenchymzelle selbst (12).

4.13. Die Cholinesterase ist ein Sekretionsenzym der

Leber. Es wird in den Parenchymzellen der Leber gebildet und physiologischerweise in das Blutplasma abgegeben.
Die Aktivität der Serum-Cholinesterase sinkt danach bei schwerem Leberschaden ab, während Ornithin-Carbamyl-Transferase als zellständiges Enzym ansteigt.

In dieser Untersuchung dürften allerdings mechanische Faktoren keine entscheidende Bedeutung haben.
Es ist vielmehr hier die katabole Stoffwechsellage mit Proteinverarmung der Leber für den signifikanten Abfall der Cholinesterase (t=2,24) und den Anstieg der Ornithin-Carbamyl-Transferase zum 1. postoperativen Tag verantwortlich zu machen.

4.14. Der signifikante Abfall der Ornithin-Carbamyl-Transferase könnte in Zusammenhang mit den Konzentrationsveränderungen der einzelnen Aminosäuren im Verhältnis zur Gesamtaminosäurenkonzentration gesehen werden.

Um die Bedeutung von Konzentrationsveränderungen einzelner Aminosäuren im Plasma zu beurteilen, werden sie als wesentlicher Parameter angesehen (21, 88). Es wird angenommen, daß das Verhältnis der freien Aminosäuren im Plasma zueinander eine geregelte Größe darstellt, die bei der Konstanthaltung der Homöostase eine Rolle spielt (21).
Munro (79) mißt die Effizienz einer parenteralen Ernährung an dem gleichsinnigen Verhalten der Aminosäuren.

Es ergaben sich hier zum 1. postoperativen Tag die größten Konzentrationsverschiebungen, die vom 2. - 5. postoperativen Tag sich wieder den präoperativen Konzentrationen annäherten.
In ähnlicher Weise zeigte sich bei den meisten Plasmaaminosäurenspiegel postoperativ ein initialer Abfall. (Dieser wurde auch bei verschiedennen anderen Studien festgestellt (15, 18, 54, 56, 63).)

Daraus läßt sich folgern, daß der unmittelbare postoperative Bedarf, hervorgerufen durch eine verstärkte Katabolie, nicht befriedigt werden konnte.
Ebenso beschreibt Jekat (55) einen Transaminasenanstieg bei Fehlen bestimmter Aminosäuren.
Aus dem weiteren Verlauf der Ornithin-Carbamyl-Transferase könnte demnach auf eine Verminderung der Aminosäurenbalancen während des Beobachtungszeitraumes geschlossen werden.
Dies entspricht den festgestellten Anstiegen der Plasmaaminosäurenspiegel und dem annähernden Erreichen der präoperativen Konzentrationen der einzelnen Aminosäuren, im Verhältnis zur jeweiligen Gesamtaminosäurenmenge, zum 5. postoperativen Tag.

4.15. Die klinische Überprüfung von Aminosäurenlösungen

Für weitere klinische Erprobungen von Aminosäurenlösungen, deren Aufgabe es sein soll, den, dem jeweiligen Trauma entsprechenden, postoperativen Bedarf zu decken (83), müssen meines Erachtens folgende Konsequenzen gezogen werden:

- Es müssen Parameter gefunden werden, die die präoperative Ausgangslage definieren können. Diese müßten von allen Untersuchern bestimmt werden.
  Ein derartiges Schema zur Erfassung und Differenzierung haben Gofferje und Fekl (40) erarbeitet.

Eine präoperative Malnutrition bedeutet für die Patienten eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität.
Dieser Mangelzustand und seine Folgen können bei adäquater Substratzufuhr reversibel sein.
Mullen et al. (80) zeigten, daß eine Ernährungstherapie von mindestens 7 Tagen - präoperativ - den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen kann.

Müller et al. (76) und Zumtobel et al. (108) kommen zu gleichen Ergebnissen, insbesondere bei Tumorpatienten.
Auch der Vergleich mit den Untersuchungen von Troll (102) veranschaulicht in eindrücklicher Weise die Auswirkungen präoperativer Malnutrition, insbesondere auf den Aminosäurenbedarf. Es ist deshalb notwendig, daß jedem größeren operativen Trauma eine Feststellung des Ernährungszustandes des Patienten vorausgeht (31).

Stellt sich ein Protein-Kalorien-Mangel oder ein alleiniger Proteinmangel heraus, so ist, um diese Malnutrition nicht durch eine eintretende katabole Stoffwechselsituation zu verstärken (31), unbedingt präoperativ parenteral zu ernähren.
Hinzu kommt, eben für Studien der vorliegenden Art, daß ihre Ergebnisse nicht exakt miteinander

verglichen werden können, weil keine einheitlichen Angaben über den präoperativen Ernährungszustand vorliegen (59).

Es ist das Ziel dieser und vergleichbarer anderer Studien, standardisierte Lösungen für bestimmte operative Traumen zu erarbeiten.
Deren Infusion sollte mit den in der klinischen Routine zur Verfügung stehenden Parametern überwacht werden können.
Auch deshalb muß als Konsequenz für die Studien gefordert werden, daß sie an Patienten mit definiertem Ernährungszustand überprüft werden.
Dann kann zum Beispiel bei einem Patienten, der einen mit einer Studie vergleichbaren Ernährungszustand hat bzw. erreicht hat, eine Postaggressionsstoffwechsel adaptierte Aminosäurenlösung infundiert werden in der Gewißheit,daß die in der Studie erreichten Plasmaaminosäurenspiegel auch hier, ohne bedeutende Abweichungen, erreicht werden.

Für die Verlaufsbeobachtung ist dementsprechend ebenfalls ein einheitliches Stoffwechselbilanzblatt zu fordern.
Als solches könnte das von Halmagyi (45) dienen.

- Den Auswertungen der Plasmaaminosäuren sollten einheitliche Referenzbereiche zugrunde liegen. Der Autor schlägt die von Grünert et al. (44) an 200 gesunden Blutspendern gefundenen Werte vor.

5. Zusammenfassung

Das Ziel der Untersuchung war, festzustellen, welche Auswirkungen die Aminosäurenlösung LK 452-TH, die ein an Thrombozyten-adaptiertes Aminosäurenmuster enthält, auf das postoperative Aminosäuremuster und auf den Proteinstoffwechsel bei großen abdominellen Eingriffen hat.

Acht männliche Magenkarzinompatienten mit Teilresektion nach Billroth I/II und Gastrektomien wurden am Operationstag und anschließend vom 1. - 5. postoperativen Tag mit jeweils 2 x 500 ml LK-452-TH, 800 ml 40 % Glucose ernährt.

Bestimmt wurden die Plasmaaminosäurenspiegel, Gesamteiweiß, Stickstoffbilanz, Harnstoff und Kreatinin sowie die Enzyme Cholinesterase und Ornithin-Carbamyl-Transferase.

Es fand sich präoperativ eine katabole Stoffwechsellage.

Postoperativ fiel ein initialer Abfall der meisten Plasmaaminosäuren. Lediglich Phenylalanin und Tyrosin stiegen zum 1. postoperativen Tag an.

Bis zum 5. postoperativen Tag wurde der initiale Abfall von allen Aminosäuren wieder weitgehend ausgeglichen. Es war jedoch, aufgrund der schlechten Ausgangslage, nicht möglich, eine anabole Stoffwechsellage zu erreichen.

Die Stickstoffbilanz war negativ und erreichte ihren Tiefstwert mit minus 9 g am 2. postoperativen Tag.
Das Gesamteiweiß zeigte einen signifikanten Abfall zum 1. postoperativen Tag.

Die Gesamtwertung der Ergebnisse läßt den Schluß zu, daß die negative Stickstoffbilanz und die im subnormalen Bereich liegenden Plasmaaminosäurenspiegel überwiegend auf die quantitativ unzureichende Stickstoffzufuhr, nicht jedoch auf einen qualitativen Mangel der zugeführten Aminosäurenlösung zurückzuführen sind.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ADIBI, S.A.: Die Rolle der verzweigtkettigen Aminosäuren bei der Stoffwechselregulation, Z.Ernährungswissenschaften 19:251 (1980)

2. ADIBI, S.A.; DRASH, A.L.: Hormon and amino acid levels in altered nutritional states
J.Lab.Clin.Med. 76-77:52 (722) (1970)

3. AHNEFELD, F.W.: Der Postaggressionsstoffwechsel
Infusionstherapie: 232-242 (1983)

4. AHNEFELD, F.W.; DÖLP, R.: Der Basisbedarf im Wasser- und Elektrolytstoffwechsel zur Erhaltung der Homöostase
Klin.Anäst.und Intensiv Therapie
Bd. 3, 58-72
I.F. Lehmanns München 1979

5. AMMENDICK, U.; KONRAD, R.M.; SANDMANN, W.: Die Beeinflussung der Stickstoffbilanz durch Infusionen differenter Mengen von Aminosäuren nach großen chirurgischen Eingriffen
Inf.ther. 3, 134-137 (1976)

6. BÄSSLER, K.H.: Energieträger in der parenteralen Ernährung, 31-38
in: Klin.Anaesthesiologie und Intensivtherapie
Bd. 7, Infusionstherapie II, Parenterale Ernährung,
Hrsg.: Ahnefeld, F.W.; Burri, C.; Dick, W.; Halmagyi, M.; Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1975

7. BÄSSLER, K.H.: Stoffwechsel der für die parenterale Ernährung verwendeten Nährstoffe
Klin. Anaestesiologie und Intensivtherapie 7; 1-19 (1975)

8. BEISBARTH, H.: Ausnutzung parenteral verabreichter Nährstoffe
in: Bausteine der parenteralen Ernährung
Hrsg.: Beisbarth, H.; Horatz, K.; Rittmeyer, P.
Enke Verlag, Stuttgart 1973

9. BERGMANN, H.; NECEK, S.; COATS, D.; LANG, K.: Komplette parenterale Ernährung
Wien, Klin.Wschr.
84, 708-712 (1972

10. BRENNAN, M.F.: Total parental nutrition in the cancer patient
N.Eng.J.Med. 305, 375-378 (1981)

11. BRAND, O.: Stoffwechseladaptierte Ernährung im Konzept der klinischen Ernährungstherapie-Erfolge und Ausblicke
Inf.ther.: 4, 227-231 (1977)

12. BUDDECKE, E.: Grundriss der Biochemie
6. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, Berlin-New York 1980

13. BÜRGER, M.: Handbuch der Inneren Medizin,
Springer Verlag, Berlin 1944

14. BÜRGER, U.; SCHLEUSSNER, E.; MADU, B.: Untersuchungen über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren in der postoperativen Phase
Inf.ther. 9, 120-126 (1982)

15. CLIFFORD, A.J.; GETZEN, L.-C.; HODGES, R.E.; HOOVER-PLOW: Postoperative plasma levels of free amino acids
Acta Chir.Scan.Suppl. 466 (1976)

16. COSTA,G.: Cachexis, the metabolic component of neoplastic diseases
Cancer Res. 37, 2327-2337 (1977)

17. CUTHBERTSON, D.P.: The disturbance of metabolism produced bei bony and non-bony in jury. with notes on certain abnormal conditions of bone
Biochem.J. 24, 1244-1245 (1930)

18. DALE, G.; YOUNG, A.; LATNER, L.; GOODE, A.; TWEEDLE, D.; JOHNSTON, I.D.A.: The effect of surgical operation on venous plasma free amino acids
Surgery 81, 295-299 (1977)

19. DAS, T.K.; WATERLOW, J.C.: The rate of adaption of urea cycle enzymes, aminotransferases and glutamic dehydrogenase to changes in dietary protein intake
Brit.J.Nutr. 32, 353-355 (1974)

20. DÖLP, R.; AHNEFELD, F.W.; SCHMITZ, E.: Klinische Untersuchungen über die Konzentration freier Aminosäuren in Plasma und Urin im Postaggressionsstoffwechsel
1. Mitteilung Inf.ther. 5, 241-242 (1978)

21. DÖLP, R.; GOLLWITZER, M.; AHNEFELD, F.W.; GRÜNDER, A.; SCHMITZ, E.
2. Mitteilung Inf.ther. 5, 309-314 (1978)

22. DÖLP, R.; DICK, W.; MILEWSKI,P.; STEINHARDT,B.:
Grundsätze der postoperativen parenteralen Substitution mit Aminosäurelösungen
Infusionstherapie 3, 221-228 (1973/74)

23. DÖLP, R.; FEKL, W.; AHNEFELD, F.W.:
Free amino acid in the post traumatic period
Infusionstherapie 2, 321-324 (1975)

24. DOLIF, D.; JÜRGENS, P.: Untersuchungen über den Stickstoffhaushalt bei parenteraler Ernährung
Z.Ernährungswiss. Suppl. 10, 24-56 1971

25. DOLIF, D.; JÜRGENS, P.; Bedarf und Verwertung der Aminosäuren
Klin.Anaesthesiologie und Intensivtherapie
Bd. 7, 60-72, 1975 (siehe Nr. 6)

26. DOUGLAS, D.M.: Wound healing and management
Livingstone Ltd.
Edingburg 1973

27. DUDDRICK, S.J.; COPELAND, E.M.; DALY, J.M.:
Cancer and immunocompetence
Acta.chir.scand. Suppl. 498, 146-148 (1980)

28. EVERSON, T.C.; FRITSCHEL, M.J.:
The effect of surgery on the plasma levels of the individual essential amino acids
Surgery 31, 226-227 (1952)

29. FEKL, W.: Aminosäuren in der parenteralen Ernährung
Z.Ernährungswiss.Suppl. 13, 16-27

30. FEKL, W.: Aminosäuren in der parenteralen Ernährung
Klin.Anaesthesiologie und Intensivmedizin
Bd. 7, 66-72, 1975

31. FEKL, W.; LÖHLEIN, D.: Indikation und Praxis der perioperativen parenteralen Ernährung
Inf.ther. 9, 56-63 (1982)

32. FEKL, W.; SCHULTIS, K.; BRAND, O.: Stoffwechseladaptierte Ernährung im Konzept der klin. Ernährungstherapie - Erfolge und Ausblicke
Inf.ther. 4, 227-232 (1977)

33. FISCHER, J.E.: The role of the protein
Rügheimer and Zindler,
Anaesthesiology Int. Congress Series 538, Excerpta media
Amsterdam 1981

34. FÖRSTER,H.; DUDZIAK, R.; STEUER,A.; BOECKER,S.: Einfluß von Aminosäureinfusionen auf fructosebedingte blutchemische Veränderungen bei Patienten der Intensivstation
Inf.ther. 3, 228-235 (1976)

35. FREUND, H.; YOSHIMURA, N.; LUNETTE, L.; FISCHER, J.: The role of the branched-chain amino acids in decreasing muscle catabolism in vivo
Surgery 83, 611-615 (1978)

36. FÜRST, P.; JOSEPHSON, B.; VINNARS, E.: Die Aufnahme von 15-N im Muskeleiweiß von einem Patienten in katabolem Zustand.
Anaest. und Wiederbelebung
Hrsg.: Lang, Frey, Halmagyi,
Bd. 58, Springer Verlag,
Berlin-Heidelberg-New York 1972

37. FUNOVICS, J.; ROTH, E.; MÜHLBACHER, F.; SCHULZ, F.; KARNER, J.; SCHULTIS, K.; OGRIS, E.; FRITSCH, A.: Alanin als stickstoffsparendes und glukoneogenetisches Substrat im postoperativen Zustand
Klin.Wschr. 798-802, 1981

38. GIERHAKE, F.W.; PLOCK-KÖMNICK, F.; TORRAN, E.; HEIDE, K.; SCHARPER, G.: Postoprative Verminderung der Immunglobuline und des Komplements und ihre mögliche Bedeutung für infektiöse Komplikationen
Langenbecks Arch.klin.Chir.Suppl. Chir.Form '73, 385-389
Springer Verlag
Berlin-Heidelberg-New York 1973

39. GÖSCHKE, H.; LEUTENEGGER, A.: Vor- und Nachteile der parenteralen Hyperalimentation
Klin.Anaest. und Intensivtherapie, Bd. 5, 141-149

40. GOFFERJE, H.; FEKL, W.: Diagnostik und Mangelernährung
Inf.ther. 6, 95-99 (1979)

41. GOPALON, C.; SIKANTIA, S.G.: Nutrition ans disease, World Rev. of Nutrition and Dietetics
Hrsg.: Rechcigl, M., Bd. 16, Basel 1973

42. GREENSTEIN, J.P.; WINITZ, M.; GULLINO, P.; BIRNBAUM, S.M.; OTEY, M.C.: Studies on the metabolism of amino acids and realted compound in vivi III prevention of ammonia toxicity by arginins and related compounds
Arch.Biochem. 64, 342-354 (1956)

43. GÜNTHER, B.: Postoperative Veränderungen im Energiehaushalt
Inf.ther. 9, 64-66 (1982)

44. GRÜNERT, A.; ENGELS, J.; SEEWALD, U.; DÖLP, R.; AHNEFELD, F.W.: Untersuchungen zur parenteralen Applikation von Aminosäuren
Inf.ther. 11, 12-25 (1984)

45. HALMAGYI, M.: Diskussion Seite 84 in: Bausteine der parenteralen Ernährung
Hrsg.: Beisbarth, H.; Horatz, K.; Rittmeyer, P.
Enke Verlag, Stuttgart 1973

46. HARTIG, W.: Der postoperative Eiweißstoffwechsel
Z.exp.Chirurgie 3, 56-59 (1970)

47. HARTIG, W.; FAUST, H.; CZARNETZKI, H.D.; PUTZINGER, J.; WETZEL, K.: Studien zum Amoinosäurenstoffwechsel im Operationsstreß; in: Postaggressionsstoffwechsel II, 123-128,
Hrsg.: Heberer, Schultis, Günther,
Schattauer Verlag
Stuttgart-Heidelberg-New York 1980

48. HELLER, L.: Die parenterale Ernährung in der Frauenheilkunde
Geburtsh.Frauenheilk. 28, 848-862 (1968)

49. HEROLD, G.; STEPHAN, B.; MENZEL, Th.: Die Spiegel der Plasmaproteine Transferin, Retinolbindendes Protein und Präalbumin in der postopeativen parenteralen Ernährung bei unterschiedlich dosierter Aminosäurezufuhr
Inf.ther. 6, 12-16 (1979)

50. HESS, R.W.: Über die Wechselbeziehungen zwischen psychischen und vegetativen Funktionen
Schweizer Arch.Neurolog.Psych. 15, 260-277 (1924)

51. HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie, Thieme Verlag, Stuttgart 1962

52. HOLDEN, W.D.; KRIEGER, H.; LEVEY, S.; ABBOT, W.E.: The effect of nutrition on nitrogen metabolism in the surgical patients
Ann.Surg. 146, 563-579 (1957)

53. JANIS, I.L.: Psychological stress, New York, 1958 in: Med. Psychologie und Soziologie, Hrsg.: Buser, K.; Kaul, U.; Fischer Verlag, Stuttgart 1978

54. JACOBSEN, S.: Free amino acids in serum and urine following abdominal surgery 142-147
Current Topics in Critical Care Medicine
3 rd Int.Symp.Rio de Janeiro 1974, Karger, Basel 1976

55. JEKAT, F.: Der spezifische Stickstoffbedarf des Menschen
in: Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung
Hrsg.: Heller, K.L.; Schultis, K.; Weinheimer, B., Thieme Verlag, Stuttgart 1974

56. JOHNSTON, J.D.A.: Metabolic fondations of intravenous nutrition in: Advances in parenteral nutrition
Lancastes, England 1978

57. JÜRGENS, P.: Der postoperative Aminosäurenstoffwechsel
Inf.ther. 9, 74-85 (1982)

58. JÜRGENS, P.; DOLIF, D.: Die Bedeutung nichtessentieller Aminosäuren für den Stickstoffhaushalt des Menschen unter parenteraler Ernährung
Klin.Wschr. 46, 131-143 (1968)

59. JÜRGENS, P.; DOLIF, D.: Über den Aminosäurebedarf Erwachsener unter den Bedingungen der parenteralen Ernährung
Inf.ther. 1, 160 - 162 (1973/74)

60. JÜRGENS, P.; DOLIF, D.; FONDALINSKI, G.: Vergleichende Ernährungsstudien mit 4 L-Aminosäurelösungen bei 25 stoffwechselgesunden Erwachsenen unter den Bedingungen der totalen parenteralen Ernährung
Inf.ther. 5, 141-154 (1978)

61. KILIAN, J.: Kontrollgrößen bei der Durchführung einer intravenösen Ernährung
Klin.Aneast. und Intensivtherapie Bd. 7, 194-198, 1975

62. KINNEY, J.M.; ROE; C.F.: Caloric equivalent of fever: I.
Patterns of postoperative response
Ann.surg. 156, 610-622 (1962)

63. KLOSE, R.; STRIEBEL, J.P.; SCHAUB, P.: Postoperativer Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Kalorienersatz mit einer Komplettlösung
Vortrag: Zentraleuropäischer Anästesiekonkreß Genf, 13.-17.9.77

64. KNAUFF, H.G.; MAYER, G.; DRÜCK, F.: Studien zur Verwertung parenteral zugeführter Aminosäurelösungen
Klin.Wschr. 16, 929-943 (1966)

65. KÖHLER, Franz: Chemie GmbH, Alsbach/Bergstraße

66. KOFRANYI, E.; BRAND, K.; HACKENBERG, K.; HESS, B.: Zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit von Nahrungsproteinen, XIII
Hoppe-Seylers Z.Physiolog.Chem. Bd. 350, 1401-1404 (1969)

67. KÜNTSCHER, H.; WENZEL, M.; BLAKE, M.: Der postoperative Protein- und Energiestoffwechsel unter Infusionstherapie mit hochkalorischen Kohlenhydratlösungen, verglichen mit niedrig kalorischen Aminosäurelösungen
Inf.ther. 9, 36-43 (1982)

68. KULT, J.; TREUTLEIN, E.: Das Verhalten von Spurenproteinen in der postoperativen Phase unter parenteraler Ernährung
Klin.Aneast. und Intensivtherapie, Bd. 13, 132-140, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1975

69. LAWSON, L.J.: Parenteral nutrition in surgery
Brit.J.Surg. 52, 795 (1965)

70. LERICHE, R.: Philosophie der Chirurgie
Rascher Verlag, Zürich 1954

71. LEVENSON, S.M.; WATTKIN, D.M.: Protein requirements in injury and certain acute and chronic diseases
Fed.Proc. 18, 1155-1190 (1959)

72. MAJOR, H.: Wundheilung und Gewebseiweißverarmung; Langenbecks Arch.klin. Chir. 273, 869-872 (1952)

73. MAYER, G.; KNAUFF, H.G.; MÜLLER, B.; SCHMID;H.; STAIB, I.: Beeinflußbarkeit der Stickstoffbilanz durch eine verschiedene Zusammensetzung parenteral verabreichter Aminosäurelösungen bei Frischoperierten
Klin.Wschr. 23, 1276-1279 (1969)

74. MOORE, F.D.: Bodily changes in surgical convalescence;Ann.Surg.137,289-292(1953)

75. MÜHLBACHER, F.; ROTH, E.; SCHULZ, F.; FUNOVICS, J.; ORGIS, E.: Veränderungen im Glucose-, Fett- und Hormonhaushalt durch die postoperative Zufuhr einer Alaninlösung
Inf.ther. 7, 232-236 (1980)

76. MÜLLER, J.M.; DIENST, T.; ARNDT, M.; PICHLMAIER; H.: Der Einfluß der präoperativen hochkalorischen parenteralen Ernährung auf die postoperative Komplikationsrate in der Tumorchirurgie
in: Müller, J.M.; Pichlmaier, H.: Hochkalorische parenterale Ernährung, 163-173, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New-York 1981

77. MÜLLER-WECKER, H.; KOFRANYI, E.: Zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit von Nahrungsproteinen XVII. Die biologische Wertigkeit verschiedener Aminosäurelösungen nach oraler und parenteraler Verabreichung
Z.physiologische Chemie 354, 527-542 (1973)

78. MUNRO, H.N.: General aspects of the regulation of protein metabolism by diet and by hormones
in: Munro and Allison: Mammalian protein metabolism, Bd. I, 382-468
Academic Press, New York 1964

79. MUNRO, H.N.: Protein hydrolysates and amino acids
in: White total parenteral nutrition, Publisching Sciences Group, Acton, Mass. 1974

80. MULLEN, J.L.; GERTNER, M.H.; BUZBY, G.H.; GOODHART, G.L.; ROSATO, E.F.: Implications of malnutrition in the surgical patient
Arch.surg. 114, 121-125 (1979)

81. PEITSCH, W.; ZÜRCHER, K.; BECKER, H.D.: Das Verhalten der freien Aminosäuren im Serum und ihre Urinausscheidung nach ausgedehnten abdominellen Operationen
Inf.ther. 5, 230-235 (1978)

82. PETERS, H.: Defizitäre Ernährungslagen in der selektiven Abdominalchirurgie,77-88
in: Postaggressionsstoffwechsel
Hrsg.: Heberer, G.; Schultis, K.; Hoffmann, K., Schatauer Verlag
Stuttgart-New York 1980

83. PETERS, H.: Hochkalorische Ernährung mit einer Komplettlösung in der postoperativen Phase, Inf.ther. 9, 5-14 (1982)

84. ROSE, W.C.: The nutritive significance of the amino acids
Physiol.Rev. 18, 109-136 (1938)

85. ROSE, W.C.: Amino acid requirements of man
Fed.proc. 8, 546-552 (1949)

86. ROTH, E.: Veränderung des Proteinstoffwechsels bei Kachexie und Katabolie
in: Klin.Ernährung 5, 1-13
Hrsg.: Ahnefeld, F.W.; Holm, E.; Kleinberger, G.
Zuckschwerdt Verlag, München 1981

87. ROTH, E.; FUNOVICS, J.; KARNER, J.; HUK, I.; SCHULZ, F.; FRITSCH; A.: Keine Stimulierung der Stickstoffretention und Plasmaproteinsynthese durch eine erhöhte Zufuhr von verzweigtkettigen Aminosäuren
Inf.ther. 10, 259-266 (1983)

88. SCHMITZ, J.E.; DÖLP, R.; GRÜNERT, A.; AHNEFELD, F.W.: Einfluß von Lösungen mit unterschiedlichem Gehalt an verzweigtkettigen Aminosäuren auf das Plasmaaminosäuren-Muster und den Stoffwechsel chirurgischer Intensivpatienten
Inf.ther. 9, 100-107 (1982)

89. SCHULTIS, K.: Zum Stand des Wissens über die endokrine Regulation des Postaggressionssyndroms
in: Heberer, Schultis, Günther: Postaggressionsstoffwechsel II, 172-179, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1980

90. SCHULTIS, K.: Was ist Katabolismus
Inf.ther. 9, 68-72 (1982)

91. SCHULTIS, K.; BEISBARTH, H.: Pathobiochemie des Postaggressionsstoffwechsels
Klin.Anaest. und Intensivtherapie, Bd. 7, 35-50, Springer Verlag Berlin-Hamburg-New York 1975

92. SCHULTIS, K.; KORI-LINDNER, C.; BEISBARTH, H.; BRAND, O.: Notwendigkeit und Möglichkeit der parenteralen Ernährung bei chirurgischen Patienten
Klin.Anaest. und Intensivtherapie, Bd. 6, 1-14, Springer Verlag Berlin-Hamburg-New York 1975

93. SCHULZ, F.; WINTER, M.; FUNOVICS, J.: Harnstoffsyntheserate und zelluläre Immunkompetenz als Maßstab für den präoperativen Katabolismus
Langenbecks Arch.klin.Chir. Suppl. 79, 77-82 (1980)

94. SCHWAIGER, H.; RODECK, G.; STAIB, J.: Kurzes Lehrbuch der Chirurgie
Thieme, Stuttgart 1969

95. SCRIMSHAW, N.S.; TAYLOR, C.E.; GORDON, J.E.: Interactions of nutrition and infection
WHO-Monograph-Ser.Nr. 57, WHO Genf 1968

96. SELYE, Hans: Einführung in die Lehre vom Adaptionssyndrom
Hrsg.: H. Köbcke, Thieme Verlag Stuttgart 1953

97. SEMSROTH, M.: Postoperative parenterale Ernährung
in: Klin.Ernährung 5, 71-85, München 1985

98. SNYDERMANN, S.E.; PROSE, P.H.; HOLT, L.E.: Histidin, an essential amino acid for the infant
J.Dis.Child. 98, 459-460 (1959)

99. STEGINK, L.D.: Synthesis of cysteine from methionin in normal adult subjects Effect of Route of Alimentation
Science 178, 514-517 (1972)

100. STRIEBEL, J.P.: Persönliche Mitteilung in Zenz 1. Mitteilung

101. STRIEBEL; J.P.; PETER, K.; SCHAUB, P.; SCHMIDT, R.; SCHMITZ, E.R.: Das Verhalten der freien Plasmaaminosäuren und einiger Stoffwechselparameter während parenteraler Ernährung in der postoperativen, posttraumatischen Phase
Inf.ther. 3, 162-168 (1976)

102. TROLL, U.: Über eine neu formulierte Aminosäure-Infusionslösung mit Spurenelementen bei vaginaler Hysterektomie mit Plastik
in: Spurenelemente: Bedeutung für Chirurgie, Anaesthesiologie und Intensivmedizin
Symposium, Darmstadt 1981

103. TROLL, U.; SCHÖNTAG, G.; KESSLER, G.: Serumaminosäurespiegel bei aminosäurefreier parenteraler Ernährung
Prakt.Anäst. 13, 169-170 (1978)

104. VINNARS, E.; BERGSTRÖM, J.; FÜRST, P.: Influence of the postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue
Ann.Surg. 182, 665-668 (1975)

105. WANNEMACHER, R.W.; KLAINER, A.S.; DINTERMANN, R.E.; BREISEL, W.R.: The significance and mechanism of an increased serum phenylalanine-tyrosine ration during infection Am.J.clin.Nutr. 29, 997-998 (1976)

106. WUHRMANN, F.; MÄRKI, H.H.: Dysproteinämien und Paraproteinämien in: Grundlagen, Klinik, Therapie Enke Verlag, Basel-Stuttgart 1963

107. ZENZ, M.; STRIEBEL, J.P.; WEITZEL, H.: Plasmaaminosäuren und Stickstoffbilanz in der postoperativen Phase bei Stoffwechselgesunden 1. Mitteilung: Prakt.Anäst. 14, 384-395 (1979) 2. Mitteilung: Prakt.Anäst. 14, 396-406 (1979)

108. ZUMTOBEL,V.: Die präoperative Statuserhebung, 71-76 in: Heberer, Schultis, Hoffmann (Hrsg.): Postaggressionsstoffwechsel, Schattauer Verlag Stuttgart 1976

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. V. Hempel für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. rer. nat. W. Heller danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Laborarbeit. Herrn Privatdozent Dr. J. Bohner für die 2. Berichterstattung.

Für die gute Zusammenarbeit bei der praktischen Durchführung der Arbeit bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. J. Junginger, Oberarzt der Anaesthesiologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik, bei den Schwestern und Pflegern der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen und bei den Medizinisch-technischen Assistentinnen des Labors.

Lebenslauf

Am 12.03.1954 wurde ich, Karl Wurster, als Sohn des Karl Wurster und der Emma Wurster, geborene Klaißle, in Freudenstadt geboren und evangelisch getauft.

Von 1961-1965 besuchte ich die Hartranft-Grundschule in Freudenstadt, von 1965-1974 das Kepler Gymnasium, ebenfalls in Freudenstadt, an dem ich am 31.05.1974 die ordentliche Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1974/75 nahm ich das Studium der Rechtswissenschaften an der Universität Tübingen auf. Im Sommersemester 1977 wurde ich an die Universität Lausanne beurlaubt und wechselte anschließend an die Georg-August-Universität in Göttingen.

Nach Ablauf der Numerus clausus bedingten Wartezeit wurde ich im Sommersemester 1980 zum Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen zugelassen.

Am 10. September 1982 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung.

Vom 09.03.1981 bis 13.08.1981 nahm ich mit Erfolg an der DRK Landesschule Pfalzgrafenweiler am Lehrgang für Rettungssanitäter teil.

Am 07.09.1983 bestand ich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, am 12.09.1985 bestand ich den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Mein Praktisches Jahr am Kreiskrankenhaus Böblingen mit dem Wahlfach Gynäkologie beendete ich mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 03.11.1986.

Nach Erteilung der Approbation am 13.11.1986 bin ich nun auf der Geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Freudenstadt unter Leitung von Herrn Chefarzt Dr. Dr. F. Funk als Assistenzarzt angestellt.

Druck Köhler Tübingen